

# Диабетопороз и риск тромбозов

Е.В. Доскина

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора.** Оценка факторов риска тромбозов у пациентов с остеопорозом, индуцированным сахарным диабетом.

**Основные положения.** Остеопороз является распространенным многофакторным заболеванием с высоким риском развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). Это обусловлено основной патологией — сахарным диабетом, применением лекарственных препаратов для профилактики и лечения остеопороза. Рассмотрены главные патогенетические паттерны развития ВТЭО у пациентов с диабетопорозом. К ним относятся нарушения гемостаза, кальциноз или кальцификация сосудов, лекарственные индукторы, возрастной эстрогенодефицит и др.

**Заключение.** У пациентов с сахарным диабетом, преимущественно 2 типа, на фоне ожирения, более старшего возраста и с остеопорозом повышен риск развития ВТЭО. Целесообразны тщательное обследование больных с факторами риска тромбозов и динамическое наблюдение за ними, индивидуализация и персонализация подходов к лечению остеопороза.

**Ключевые слова:** остеопороз, диабетопороз, тромбозы, терапия.

**Для цитирования:** Доскина Е.В. Диабетопороз и риск тромбозов. Доктор.Ру. 2023;22(8):51–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-8-51-54

## Diabetoporosis and Risk of Thrombosis

E.V. Doskina

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 7<sup>nd</sup> Botkinsky pr-d, Moscow, Russian Federation 125284

## ABSTRACT

**Aim.** To assess the risk factors for thrombosis in patients with osteoporosis-induced diabetes mellitus.

**Key points.** Osteoporosis is a common multifactorial disease with a high risk of venous thromboembolic complications (VTEC). This is due to the main pathology — diabetes mellitus, the use of medications for the prevention and treatment of osteoporosis. The main pathogenetic patterns of VTEC development in patients with diabetoporosis are considered. These include hemostasis disorders, the calcification or calcification of blood vessels, drug inducers, age-related estrogen deficiency, etc.

**Conclusion.** Patients with diabetes mellitus, mainly type 2, on the background of obesity, older age and with osteoporosis have an increased risk of developing VTEC. Thorough examination of patients with thrombosis risk factors and dynamic monitoring of them, individualization and personification of approaches to the treatment of osteoporosis are advisable.

**Keywords:** osteoporosis, diabetoporosis, thrombosis, therapy.

**For citation:** Doskina E.V. Diabetoporosis and risk of thrombosis. Doctor.Ru. 2023;22(8):51–54. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-8-51-54

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1, 2]<sup>1</sup>. Остеопороз — это полиэтиологическая патология. На фоне имеющейся генетической предрасположенности важные роли играют образ жизни, физическая активность (особенно в периоды интенсивного набора костной массы и старения человека — с момента менопаузального перехода до сениума), коморбидные состояния и прием лекарственных препаратов и др.

Еще в конце XX века было доказано, что около 70–80% вариативности минеральной плотности костной ткани в популяции определяются генетическими факторами (связанными как с самой костной тканью, так и с витамином D и др.) [3, 4]. Суммарно вклад средовых факторов в фенотипическую изменчивость минеральной плотности костей позвоночника составляет 23%, бедра — 13%, запястья — 8–22%.

Целью обзора является оценка факторов риска тромбозов у пациентов с остеопорозом, индуцированным сахарным диабетом.

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО) включают в себя тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ), а также бессимптомные ВТЭО. В России ежегодно регистрируются около 80 000 новых случаев ТГВ. У лиц пожилого и старческого возраста частота развития ТГВ увеличивается в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 000 человек в год. Кроме того, у 30–50% больных с ТГВ развивается посттромботический синдром, который сопровождается болями и снижением качества жизни [5].

До 1990-х годов ВТЭО считались главным образом осложнениями госпитализации и поводами для проведения серьезной операции или состояниями, связанными с поздней стадией неизлечимого заболевания. В настоящее время разработаны протоколы, направленные на профилактику

✉ Доскина Елена Валерьевна / Doskina, E.V. — E-mail: evd-evd2008@yandex.ru

<sup>1</sup> Остеопороз. Клинические рекомендации 2021 г. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/osteoporoz-кп-рф-2021/16662> (дата обращения — 15.11.2023).



ВТЭО. Однако их можно применить и при раннем выявлении предрасполагающих к развитию ТЭЛА или ТГВ состояний.

Среди пациентов с эндокринными патологиями, в частности принимающих препараты для профилактики остеопороза (и диабетопороза), повышение риска ВТЭО обычно рассматривалось у женщин в климаксе, получающих эстроген-заместительную терапию (ЭЗТ) или модуляторы эстрогеновых рецепторов. Результаты нескольких метаанализов [6–8], включивших рандомизированные клинические исследования (наиболее крупные из них — HERS и WHI), продемонстрировали увеличение в 2 раза риска ВТЭО, особенно в первый год такой терапии. Полученные данные инициировали пересмотр многими медицинскими ассоциациями подходов к ЭЗТ.

Однако следует отметить, что возраст начала терапии составил 50–79 лет. Отдельные исследования с участием женщин младше 60 лет не проводились. Но в исследовании WHI [8] повторный анализ подгруппы пациенток в возрасте 50–59 лет показал увеличение риска ВТЭО по сравнению с таковым в группе плацебо только при приеме комбинированной терапии (эстрогенов и прогестерона), хотя абсолютный риск был низким.

Доказано, что андрогенные прогестагены могут противодействовать влиянию эстрогенов на углеводный и липидный обмен, а также на синтез факторов свертывания крови и фибринолиза, ангиотензиногена и гормоносвязывающих глобулинов [9]. Так, прогестагены с глюкокортикоидной активностью могут повышать прокоагулянтную активность. Андрогенные прогестагены способны ослаблять вызванную эстрогенами гиперкоагуляцию и риск венозной тромбоэмболии.

При оценке дополнительных факторов риска выявлено, что наиболее значимое повышение риска наблюдалось у женщин с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>), наличием в анамнезе венозного тромбоза и Лейденской мутацией фактора V. В когорте женщин с нормальным индексом массы тела абсолютный риск венозного тромбоза был сравнительно низкими (0,5%). Известно, что сахарный диабет 2 типа является независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, которые встречаются в среднем в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции людей без диабета [10].

Важно учитывать характерные особенности нарушения гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа:

- повышенную склонность эритроцитов и тромбоцитов к агрегации;
- нарушения структуры эритроцитов — деформацию, снижение гибкости;
- нарушения функции эритроцитов.

Таким образом, уменьшается скорость кровотока и повреждается интима сосуда [11].

Важно также учитывать значение конечных продуктов гликирования в нарушении функции эндотелия. С одной стороны, увеличение их накопления происходит с возрастом. С другой, на фоне сахарного диабета гликирование белков усиливается, что связано с повышением уровней глюкозы и производных сахаридов как в плазме крови, так и в поврежденных сосудах. Наиболее ранним продуктом присоединения глюкозы к белку является Nε-фруктозил-лизин, при медленной деградации которого образуются различные конечные продукты гликирования [12].

Среди сосудистых компонентов необходимо учитывать роль кальциноза или кальцификации сосудов. Считалось,

что кальциноз сосудов ассоциирован с миграцией кальция из костной ткани в сосудистую стенку [13, 14].

В настоящее время становится очевидным, что этот процесс более сложен. Так, по данным ряда авторов [15, 16], ключевой момент в развитии кальцификации сосудов — первоначальное формирование в стенке артерии остеогенного фенотипа клеток-мишеней. Они продуцируют гидроксипатит, встраиваемый в эктопические депозиты. В результате этого процесса происходят:

- моделирование атеромы;
- кальцификация ее покрышки;
- повышение жесткости стенки артерии;
- минерализация сосудистой стенки (кальцификация стенки артерии, васкулярная кальцификация) [15].

Важно отметить, что кальцификации подвергаются интима и медиа артерий. Кальцификация интимы артерий ассоциирована с ее инфильтрацией моноцитами и Т-клетками, миграцией гладкомышечных клеток в область формирования атеросклеротической бляшки и активацией макрофагов. Это процесс воспалительный. Кальциноз интимы зависит от гемодинамических факторов, что объясняет более частое обнаружение атеросклеротических бляшек в местах турбулентного движения крови, т. е. в области бифуркаций артерий [16, 17].

Кальцификация меди артерий (склероз Менкеберга) ассоциирована с концентрическим отложением в ней кальция без воспалительной реакции [15]. Она характерна для пациентов с сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью [18]. Причины отложения кальция в меди, возможно, связаны с нарушением костного метаболизма.

Таким образом, пациентки с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и остеопорозом должны находиться под наблюдением и строгим контролем, им нужен индивидуализированный подбор медикаментозной терапии. Согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу<sup>2</sup>, ЭЗТ можно назначать женщинам в возрасте до 60 лет с целью профилактики остеопороза, но решение принимается гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учетом противопоказаний и возможного риска осложнений.

Риск первого спонтанного эпизода ВТЭО у людей, страдающих ожирением, более чем в 2 раза выше, чем у лиц с нормальным индексом массы тела. При этом абдоминальное ожирение ассоциируется с развитием идиопатического тромбоза [19].

Важно отметить, что, по данным эпидемиологических исследований, риск ВТЭО у женщин, использующих комбинированные гормональные контрацептивные препараты, варьирует в диапазоне 3–9/10 000 человеко-лет [20, 21], а риск артериальных тромботических осложнений у них еще ниже и составляет от 0,9 до 3,5/10 000 человеко-лет. Установлена обратная зависимость риска тромбозов от дозы эстрогенового компонента, но зависимость от типа прогестина остается предметом дискуссий [22].

Повышение риска ВТЭО зарегистрировано при использовании модуляторов эстрогеновых рецепторов. В 4-летнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MORE [23] применялся препарат ралоксифен в дозе 60 мг. Частота тромботических осложнений на 1000 человеко-лет при приеме ралоксифена была равна 3,32, а в группе плацебо — 1,44. По данным метаанализа девяти (1990–2022) исследований (24 523 женщины

<sup>2</sup> Остеопороз. Клинические рекомендации 2021 г. ...

в постменопаузе, возраст — от 55 до 67 лет, медиана — 59,4 года), также показано повышение риска ВТЭО: терапия ралоксифеном привела к увеличению риска ТГВ на 54%, ТЭЛА — на 91%<sup>3</sup>.

Следует сказать, что препараты ЭЗТ и модуляторы эстрогеновых рецепторов, согласно клиническим рекомендациям, применяются для профилактики, а не для лечения остеопороза.

В настоящее время ранелат стронция не является препаратом первой линии выбора при лечении больных остеопорозом. Главным образом это продиктовано результатами III фазы двух рандомизированных клинических исследований ранелата стронция. Анализ данных 6669 пациентов продемонстрировал, что частота венозных тромбозов в группе стронция ранелата составила 2,2% против 1,5% в группе плацебо, частота ТЭЛА — 0,8 и 0,4% соответственно [24].

Механизм взаимосвязи повышенного тромбообразования с действием препарата ранелата стронция неясен. Двухмесячное мониторинговое наблюдение показателей гомеостаза у пожилых пациенток, получавших ранелат стронция в стандартной дозе 2 г в сутки, по схеме, предложенной производителем (1 саше растворить в стакане воды и принимать через 2 часа после ужина), не выявило значимых изменений [25]. Оценивались основные параметры гемостаза:

- время кровотечения;
- протромбиновое время;
- антикардиолипиновые IgM и IgG;
- антифосфолипидные IgM и IgG;
- протеины C и S;
- антитромбин III;
- волчаночный антикоагулянт;
- фибриноген;
- D-димер и др.

Важно, что в большинстве исследований продемонстрировано увеличение риска ВТЭО при лечении стронция ранелатом, но эти показатели были намного меньше, чем при использовании модуляторов эстрогеновых рецепторов или ЭЗТ [26, 27]<sup>4</sup>.

Возможно, большое значение имеют факторы риска развития ВТЭО [23], к которым относятся, согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО:

- инсульт и/или паралич/парез нижних конечностей;
- выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца);
- тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, необходимостью искусственной вентиляции легких);
- сепсис;
- острая инфекция (пневмония и др.);

- злокачественное новообразование мозга, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, предстательной железы, почек, яичника;
- гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкологических пациентов;
- сдавление вен опухолью, гематомой и пр.;
- возраст > 40 лет (с увеличением возраста риск растет; обычные градации: > 40, > 60 и > 75 лет);
- постельный режим (более 3 сут), длительное положение сидя;
- применение эстроген-гестагенных препаратов (контрацепция или гормональная заместительная терапия);
- использование селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов;
- воспалительные заболевания толстого кишечника;
- нефротический синдром;
- миелопролиферативные заболевания;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- ожирение;
- венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе;
- варикозное расширение вен нижних конечностей;
- катетер в центральной вене;
- беременность и ближайший (до 6 нед) послеродовой период.

У пациенток с остеопорозом пожилого возраста потенциально могут присутствовать более 50% факторов риска развития ВТЭО. Например, в каждое десятилетие жизни начиная с 40 лет риск ВТЭО возрастает в 2 раза [23]. Саркопения, ассоциированная с возрастом и малоподвижным образом жизни, также является важным фактором риска ВТЭО. Общеизвестно, что длительный срок иммобилизации увеличивает риск тромбозов вследствие стаза крови в венозной системе. В то же время и легкие формы иммобилизации вследствие небольших операций или травм связаны с повышенным риском тромбоза.

Данные датского популяционного когортного исследования, включившего 103 562 больных с остеопорозом и 310 683 участников контрольной группы того же возраста и пола, посвящено оценке риска ВТЭО до и после начала лечения антиостеопоротическими препаратами (бисфосфонатами, ралоксифеном, стронция ранелатом, паратиреоидным гормоном) [28].

Важно, что еще до начала лечения было определено повышение риска ВТЭО у больных остеопорозом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с сахарным диабетом, преимущественно 2 типа, на фоне ожирения, более старшего возраста и остеопороза повышен риск развития ВТЭО. Целесообразны тщательное обследование больных с факторами риска тромбозов и динамическое наблюдение за ними, индивидуализация и персонализация подходов к лечению остеопороза.

## Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The author declares no conflict of interests.

<sup>3</sup> Servier Laboratories Limited. Protelos: summary of product characteristics. Servier, 2008 Jan 23. URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/15410/SPC/Protelos/> (дата обращения — 15.11.2023).

<sup>4</sup> Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015. URL: [https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1\\_diagnostika\\_lechenie-i-profilaktika-venozykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy.pdf](https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1_diagnostika_lechenie-i-profilaktika-venozykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy.pdf) (дата обращения — 15.11.2023).

## Об авторе / About the author

Доскина Елена Валерьевна / Doskina, E.V. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7. <https://orcid.org/0000-0002-0940-3469>. E-mail: [evd-evd2008@yandex.ru](mailto:evd-evd2008@yandex.ru)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2019;30(1):3–44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5
- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. et al. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 2019;104(3):235–38. DOI: 10.1007/s00223-018-00512-x
- Harris S.S., Nguyen T.V., Howard G.M., Kelly P.J. et al. Genetic and environmental correlations between bone formation and bone mineral density: a twin study. *Bone.* 1998;22(2):141–5. DOI: 10.1016/s8756-3282(97)00252-4
- Keen R.W., Hart D.J., Lanchbury J.S., Spector T.D. Association of early osteoarthritis of the knee with a Taq I polymorphism of the vitamin D receptor gene. *Arthritis Rheum.* 1997;40(8):1444–9. DOI: 10.1002/art.1780400812
- Колбин А.С., Касимова А.Р., Гиляревский С.Р. Фармакоэкономическая оценка применения аписабана для лечения и профилактики венозных тромбозов в общей популяции и популяции пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. *Качественная клиническая практика.* 2022;4:38–49. Kolbin A.S., Kasimova A.R., Gilyarevskiy S.R. Pharmacoeconomic evaluation of apixaban use for the treatment and prevention of venous thromboembolism in the general population and patients with oncological diseases. *Good Clinical Practice.* 2022;4:38–49. (in Russian). DOI: 10.37489/2588-0519-2022-4-38-49
- Sare G.M., Gray L.J., Bath P.M.W. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2008;29(16):2031–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn299
- Canonica M., Plu-Bureau G., Lowe G.D., Scarabin P.Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7655):1227–31. DOI: 10.1136/bmj.39555.441944.BE
- Farquhar C.M., Marjoribanks J., Lethaby A., Lamberts Q. et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005;20(3):CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub2
- Wiegratz I., Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2006;11(3):153–61. DOI: 10.1080/13625180600772741
- Ворожцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2018;33(1):14–20. Vorozhtsova I.N., Budnikova O.V., Afanasyev S.A., Kondratieva D.S. Influence of type 2 diabetes on the myocardium of patients with ischemic heart disease. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2018;33(1):14–20. (in Russian). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20
- Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., Доронина Л.П. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. Ожирение и метаболизм. 2017;14(1):41–7. Tokmakova A.Yu., Egorova D.N., Doronina L.P. Foot disorders in diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism.* 2017;14(1):41–7. (in Russian). DOI: 10.14341/OMET2017141-47
- Cauley J.A., Norton L., Lippman M.E., Eckert S. et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Breast Cancer Res. Treat.* 2001;65(2):125–34. DOI: 10.1023/a:1006478317173
- Zwankenberg S.R., van der Schouw Y.T., Schalkwijk C.G., Spijkerman A.M.W. et al. Bone markers and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018;17(1):45. DOI: 10.1186/s12933-018-0691-2
- Jeffcoat W.J., Rasmussen L.M., Hofbauer L.C., Game F.L. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia.* 2009;52(12):2478–88. DOI: 10.1007/s00125-009-1521-6
- Долженко А., Рихтер Т., Сагаловски С. Атеросклероз, кальцификация сосудов и понижение плотности костной ткани (остеопороз): общность патофизиологических механизмов развития заболеваний и поиск новых средств двойной терапии. *Атеросклероз.* 2016;12(4):44–67. Dolzhenko A., Richter T., Sagalovsky S. Atherosclerosis, vascular calcification and bone loss (osteoporosis): common pathophysiological mechanisms development of the diseases and research novel drugs for dual therapy. *Atherosclerosis.* 2016;12(4):44–67. (in Russian)
- Harper E.M., Forde H., Davenport C., Rochfort K.D. et al. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL. *Vascul. Pharmacol.* 2016;82:30–40. DOI: 10.1016/j.vph.2016.02.003
- Moon A.R., Park Y., Chang J.H., Lee S.S. Inverse regulation of serum osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand levels in patients with leg lesional vascular calcification: an observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(10):e14489. DOI: 10.1097/MD.00000000000014489
- Zhou S., Fang X., Xin H., Li W. et al. Osteoprotegerin inhibits calcification of vascular smooth muscle cell via down regulation of the Notch1-RBP-Jk/Msx2 signaling pathway. *PLoS One.* 2013;8(7):e68987. DOI: 10.1371/journal.pone.0068987
- Петриков А.С. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ожирением. *Флебология.* 2022;16(2–2):22–3. Petrikov A.S. Anticoagulant therapy in patients with obesity. *Flebologiya.* 2022;16(2–2):22–3. (in Russian)
- Dragoman M.V., Tepper N.K., Fu R., Curtis K.M. et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018;141(3):287–94. DOI: 10.1002/ijgo.12455
- Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M., Stijnen T. et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(8):CD011054. DOI: 10.1002/14651858.CD011054.pub2
- Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Vandembroucke J.P., Doggen C.J. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921. DOI: 10.1136/bmj.b2921
- Anderson F.A. Jr, Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 suppl.1):I9–16. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6
- Halil M., Cankurtaran M., Yavuz B.B., Ulger Z. et al. Short-term hemostatic safety of strontium ranelate treatment in elderly women with osteoporosis. *Ann. Pharmacother.* 2007;41(1):41–5. DOI: 10.1345/aph.1H506
- Cummings S.R., Eckert S., Krueger K.A., Grady D. et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA.* 1999;281(23):2189–97. DOI: 10.1001/jama.281.23.2189
- Vickers M.R., MacLennan A.H., Lawton B., Ford D. et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ.* 2007;335(7613):239. DOI: 10.1136/bmj.39266.425069.AD
- Barrett-Connor E., Mosca L., Collins P., Geiger M.J. et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(2):125–37. DOI: 10.1056/NEJMoa062462
- Vestergaard P., Schwartz K., Pinholt E.M., Rejnmark L. et al. Use of bisphosphonates and raloxifene and risk of deep venous thromboembolism and pulmonary embolism. *Osteoporos. Int.* 2010;21(9):1591–7. DOI: 10.1007/s00198-009-1091-y

Поступила / Received: 05.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 26.07.2023